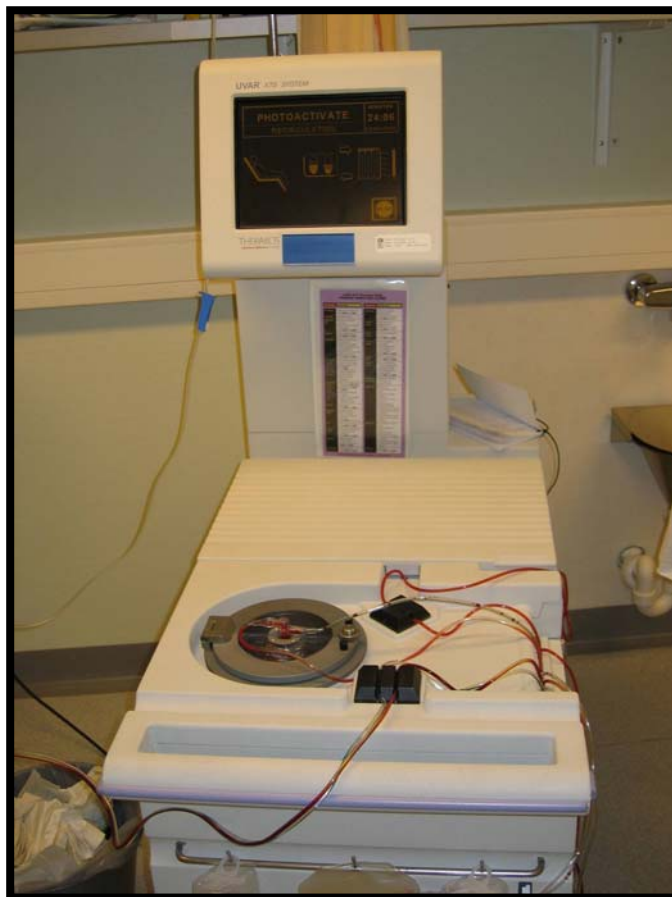


Ingvild Rennan Morken 2006

Graft versus host disease og Ekstrakorporal fototerapi

Prosjektoppgave
Profesjonsstudiet i medisin
Det Medisinske Fakultet
Universitetet i Oslo



Ingvild Rennan Morken

Veileder Bjørn Myrvang

Innholdsfortegnelse

	Sidetail
• Abstract	-3-
• Innledning	-4-
• GVHD - hva er det	-4-
• Akutt GVHD - symptomer og klinisk bilde	-6-
• IBMTR kriterier for alvorlighetsgraden av akutt GVHD	-7-
• Patofysiologi akutt GVHD	-8-
• Risikofaktorer for å utvikle akutt GVHD	-9-
• Profylakse/behandling akutt GVHD	-9-
• Kronisk GVHD - symptomer og klinisk bilde	-10-
• Patofysiologi - kronisk GVHD	-14-
• Risikofaktorer - kronisk GVHD	-15-
• Profylakse kronisk GVHD	-16-
• Behandling kronisk GVHD	-16-
• GVL - Graft Versus Malignancy (leukemia) effekt	-17-
• Ekstrakorporal Fotoferese	-17-
• Mekanismen bak fotoferese	-19-
• Oppsummering - ECP og GVHD - immunmodulerende mekanismer	-24-
• Komplikasjoner / bivirkninger	-24-
• Internasjonale erfaringer av fotoferese ved GVHD	-25-
• Kronisk GVHD	-25-
• Akutt GVHD	-26-
• Fotoferese i Norge	-27-
• Diskusjon	-29-
• Konklusjon	-32-
• Litteraturliste	-33-

ABSTRACT

Acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) continue to be the major limitations to successful hematopoietic stem cell transplantation, affecting approximately 30-80 and 60-80% of the patients respectively. A variety of different immunosuppressive and immunomodulating modalities have been tested in both acute and chronic GVHD, among them extracorporeal photopheresis (ECP). ECP involves separation of the patient's leucocyte-rich plasma, followed by ex vivo administration of a photosensitizer, 8-MOP, and UVA radiation, before reinfusion. It originally started as successfully treatment of cutaneous T-cell lymphoma, and has proved useful effect for a variety of autoimmune diseases and organ transplant rejection, especially cardiac transplant rejection. The procedure induces apoptosis of the irradiated lymphocytes, but the exact mechanism by which ECP exerts its therapeutic effects in these different conditions is uncertain. There is although growing evidence that infusion of apoptotic cells may trigger certain tolerance mechanisms, and of certain interest here is dendritic cells, DCs, which engulf the apoptotic cells. Several studies have reported that ECP induces (via the DCs) a decreased production of pro-inflammatory cytokines, an increased production of anti-inflammatory cytokines, lower ability to stimulate T-cells responses, a shift from Th1 to Th2 cytokine profile, induction of regulatory T-cells and a restoration of the CD4/CD8 ratio in patients with steroid refractory GVHD. ECP has a dose-sparing effect on concurrent immunosuppressive therapy. The treatment has very few adverse effects and is in particular not associated with an increased incidence of opportunistic infections. ECP has been evaluated in small cohort studies of both acute and chronic GVHD, although there is most experience with chronic GVHD, where overall response rates of 50% and higher has been reported in patients with skin, oral, eye, liver, and in some studies lung and gastrointestinal involvement. For the acute form response rates of 60% and higher have been reported for involvement of skin and liver. St. Olavs Hospital in Trondheim is the only hospital that offers ECP in Norway. All these results indicate that extracorporeal photopheresis deserves a place in the treatment of both acute and chronic graft-versus-host disease, and controlled randomised studies are underway to prove the effect compared to conventional treatment.

INNLEDNING

Mer enn halvparten av pasientene som får allogen benmargstransplantasjon utvikler Graft versus host disease, (GVHD), og mortalitet knyttet direkte eller indirekte til GVHD kan bli så høy som 50 % (1). Så selv om allogen transplantasjon redder mange liv, er både akutt og kronisk GVHD hovedbegrensningen til vellykket behandling. En rekke forskjellige immunsupprimerende medikamenter og immunmodulerende modaliteter har vært testet og forsøkt, men få har vist seg effektive ved svært hissig og utbredt sykdom. Ekstrakorporal fotoferease (ECP) ble først rapportert som effektiv behandling av kutant T-celle lymfom og Sezary syndrom av Edelson *et al* i 1987 (3). I 1994 rapporterte Owsianowski *et al* (2) klinisk effekt av ekstrakorporal fotoferease på motilitet i hud og ledd hos en pasient med kronisk GVHD. Etter dette er det gjort mange kliniske case studier der ECP har vist klinisk effekt på både akutt og kronisk GVHD. Det er ennå ikke publisert randomiserte kontrollerte studier som tar for seg ECP sammenliknet med konvensjonell behandling for GVHD, men dette er nå på vei, både for den akutte og den kroniske formen.

Jeg vil i denne oppgaven først gi en orientering generelt om GVHD, og deretter ta for meg et utvalg av artikler som omhandler effekten av ECP på GVHD og forsøke å finne ut hva som er mekanismen bak ECP og hvordan denne metoden har effekt på GVHD. Jeg har søkt etter artikler på *Pub Med* med søkeordene ”photopheresis AND GVHD”. I tillegg har jeg besøkt ST. Olav hospital i Trondheim som er det eneste stedet i Norge som utfører ekstrakorporal fotoferease i Norge.

GVHD - HVA ER DET?

Graft versus host disease (GVHD) er den viktigste årsaken til morbiditet og mortalitet etter allogen stamcelle transplantasjon, og den opptrer hos 30-80 % av mottakerene.

Hematopoietisk stamcelle transplantasjon blir i stadig økende grad benyttet til å kurere pasienter med maligne og ikke-maligne hematologiske sykdommer (4).

Immunologisk identitet og individualitet blir uttrykt i form av cellers overflate proteiner som blir kodet av gener av ”the major histocompatibility complex” (MHC) og andre gener.

Hos mennesker blir disse molekylerne kalt HLA (human leukocyte antigen), og de er spesielt viktige for at immunsystemet skal fungere optimalt i forhold til gjenkjenning og destruksjon av fremmede antigener, celler, vev og for å beskytte den individuelle integritet.

MHC og non-MHC antigener uttrykt på transplanterte celler og vev hos en immunkompetent person, blir gjenkjent av vertens immunsystem og fører til avvisning/forkastelse (host-versus-graft (HVG) reaksjon).

Dersom mottakerer er immunsupprimert, vil immunkompetente celler i graftet overleve og gjenkjenne vev (transplantasjons) antigener, som HLA hos mottakeren, og dermed sette i gang en graft versus host (GVH)-reaksjon (5).

I 1966 formulerte Rupert Billingham (6) nødvendighetene for utvikling av (akutt) GVHD

En oppdatert formulering sier:

1. Transplantatet må inneholde immunkompetente celler, T-lymfocytter. Alvorlighetsgraden av GVHD ser ut til å korrelere med antall overførte T-celler.
2. Verten må uttrykke vevsantigener som ikke er uttrykt i donor transplantatet. HLA antigener er potente stimuli for allogen T-celle aktivering. HLA uforlikelighet mellom donor og mottaker representerer den største risikofaktoren for utvikling av GVHD. Non-MHC (minor) histocompatibility (vevsforlikelighets) antigener er også gjenkjent som fremmede og er årsaken til GVHD ved MHC-identisk transplantasjon.
3. Verten må være inkapabel til å utøve en effektiv respons for å eliminere de transplanterte cellene. Slik immunsuppresjon er presentert hos allogen transplantasjons mottakere, som vanligvis har mottatt høydose immunsupprimerende kjemoradioterapi før transplantasjonen. Man kan også se liknende situasjoner ved transfusjon av ikke bestrålte blodprodukter hos:
 - neonatale og fostre
 - pasienter med immunmangel syndromer
 - pasienter som får immunsupprimerende kjemoradioterapi
 - pasienter som får direkte blodoverføring fra ikke- forlikelige HLA donorer
 - etter solide organtransplantasjoner

I det følgende vil jeg ta for meg de to hovedformene for GVHD; akutt GVHD og kronisk GVHD hver for seg, da de både patogenetisk og klinisk uttrykker seg svært forskjellig.

AKUTT GVHD –

SYMPTOMER OG KLINISK BILDE

Akutt GVHD opptrer innen 2 til 5 uker etter transplantasjonen (selv om pasienten får immunsupprimerende GVHD profylakse), og insidensen varierer fra 10 % til 90 % avhengig av graden av vevsforlikelighet, antall T-lymfocytter i transplantatet, pasient og donor karakteristika og hvilket profylaktisk regime som er brukt. Målorganene er hovedsakelig immunsystemet, hud, lever og gastrointestinantraktus, men andre vev kan også angripes, så som mukøse membraner (slimhinner), luftveier, benmarg og leukemi/tumor celler.

Hudmanifestasjoner opptrer vanligvis først som pruritus, erytem eller et maculo-papulært utslett oftest på håndflater, fotsåler, skuldre og ører og kan progrediere til total kropps erythrodermi. I svært alvorlige tilfeller kan separasjon av dermo-epidermale junctions resultere i bullae og deskvamasjon.

GVHD i lever og tarm kan opptre før, samtidig med eller etter hudmanifestasjonene.

Tarmaffeksjon ses som kvalme, oppkast, diaré, smerte og paralytisk ileus.

Ved affeksjon av lever ses hyperbilirubinemi og økte verdier av alkalisk fosfatase og transaminaser (ALAT og ASAT). Svært sjelden ses leversvikt og metabolsk encefalitt.

GVHD affeksjon av immunsystemet ses som forsinket immunologisk tilfriskning (recovery) og resulterer i forlenget immunmangel/suppresjon. Dette predisponerer for infeksjoner, noe som igjen blir forsterket av den immunsupprimerende behandlingen av GVHD og ødeleggelse av mekaniske/ anatomiske barrierer av tarmen (integument) (5).

Histologisk ses vanligvis apoptose i vev som er angrepet av GVHD. Epidermis og hudvedhengene mister sine festepunkter. De små gallegangene kan vise segmentale rupturer. I tarmtraktus ses ulcerasjoner i tarmslimhinnen og destruksjon av kryptene. Ellers er andre epitelial kledde vev som konjunktiva, vagina, munnslimhinnen og øsofagusslimhinnen sjelden angrepet (7).

Mononukleære celleinfiltrater kan være tilstede, men ved sykdomsprogresjon kan det utvikles svær inflammasjon. Apoptose blir mediert av TNF-alfa, perforin eller Fas-ligand uten direkte kontakt mellom den epiteliale målcelle og donor lymfocytter. I huden er skaden hovedsakelig på spissen av retes ridgene, i tarmen er den største skaden på basis av de intestinale kryptene, og i leveren i det periduktulære epitelet. Dette viser at GVHD hovedsakelig angriper udifferensierte epitelceller (7).

Det finnes flere aksepterte graderingssystemer som skorer kliniske manifestasjoner i hud, øvre og nedre intestinal traktus og lever. I tillegg til det originale graderingssystemet utarbeidet av the Seattle Group (Glucksberg *et al*, 1974) (8), er flere modifikasjoner av dette i bruk. The International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) system (validert i en retrospektiv analyse) er et system der alvorlighetsgraden er reflektert til transplant relatert mortalitet (9). Martin *et al* har vist at IBMTR sine graderinger A, B, C, og D stort sett korresponderer med Glucksberg sine graderinger, henholdsvis I, II, III, og IV (10).

De fleste graderingssystemer deler akutt GVHD inn i 4 alvorlighetsgrader. Grunnen til den intensive anstrengelsen omkring GVHD gradering, er den prognostiske betydningen den impliserer. Mild til moderat GVHD (grad I eller II hos Glucksberg) er assosiert med lite morbiditet, men er en signifikant risikofaktor for utvikling av kronisk GVHD. Grad III og IV har grav prognose. Ved grad IV er mortaliteten nærmere 100 %. Disse observasjonene har ledet til ønsket om å gradere akutt GVHD på grunnlag av utkom, det vil si ta pasientens hele forløp med i betraktningen, i stedet for å beregne kun ut fra ett tidspunkt.

IBMTR kriterier for alvorlighetsgraden av akutt GVHD

		Hud		Lever		Gastrointestinal –traktus	
Indeks	Stadium	Utbredelse	Stadium	Total bilirubin	Stadium	Volum av	ØGI
	(maks)	av utslett (%)	(maks)	(mg/100ml)	(maks)	diarè	
A	1	<25	0	3,4	0	<500	-
B	2	25-50 eller	1-2	3,5-7,9 eller	1-2	500-1500	Kvalme/ oppkast/ epigastrie- smerter
C	3	>50 eller	3	8,0-15,0 eller	3	>1500	Pos. histo
D	4	Bullae eller	4	>15	4	Sterk smerte og ileus	-

Forkortelser: maks, maksimum; ØGI, øvre gastrointestinal traktus

Etter Rowlings *et al* (9).

Modifisering av selvantigener eller upassende reaksjoner mot selvantigen kan også trigge GVHD reaksjoner. Dermed kan et GVHD liknende syndrom utvikles hos pasienter som mottar syngenetiske og autologe transplantater. Dette syndromet er oftest begrenset til huden og leges vanligvis raskt uten behandling eller ved bruk av kortikosteroider. De som utviklet denne (pseudo-) GVHD, var alle forbehandlet med intensive behandlingsregimer, oftest inkludert stråling. I denne sammenhengen er det vist at selv-reaktivitet er rettet mot allmenne (public) MHC klasse II determinanter (11).

PATOFYSIOLOGI AKUTT GVHD

Patofysiologien til akutt GVHD er kompleks og er av Ferrara *et al* konseptualisert til å være en 3-trinns modell (12).

I trinn 1 vil det transplantasjonskondisjonerende regimet (høydose kjemoterapi og radioterapi) føre til ødeleggelse og aktivering av vertsvev og indusere sekresjon av de inflammatoriske cytokinene TNF-alfa og IL-1. Dette fører til økt ekspresjon av MHC-antigener og adhesjonsmolekyler på dendritiske celler (DC) hos verten, noe som øker gjenkjenningen av vertsantigener hos donor T-celler.

I trinn 2 er donor T-celle aktivering karakterisert av interaksjon mellom donor T-celler og vertsantigen presenterende celler, APC, og påfølgende proliferasjon, differensiering og sekresjon av cytokiner. IL-2 og IFN-gamma (TH1 cytokiner) forsterker T-celle ekspansjonen, induserer cytotoksiske T-celler (CTL) og natural killer (NK) celle responser. IL-2 og IFN-gamma stimulerer også mononukleære fagocytter (monocytt) til å produsere TNF-alfa og IL-1. Disse inflammatoriske cytokinene stimulerer produksjonen av inflammatoriske kjemokiner som rekrutterer effektorceller til målorganene.

I trinn 3 vil LPS, et lipopolysakkarid som lekker gjennom den initialt skadede intestinale mukosa i trinn 1, trigge effektor funksjonen til de mononukleære fagocytene. Dette vil forsterke den lokale vevsskade og fremme den inflammatoriske responsen, som sammen med CTL og NK celler, fører til vevsdestruksjon og programmert celle død, apoptose, hos den transplanterte verten. De apoptose -induserende mekanismene menes å være mediert av ulike signaler i de ulike målorganene. Fas/FasLigand - medierte signaler er viktig ved skade i leveren, TNF/TNF reseptor signaler hovedsakelig i tarm, mens begge signal veier er medvirkende ved hudmanifestasjonene. I tillegg er det flere kostimulerende molekyler (CD-antigener) som virker inn i prosessen.

Dette viser at akutt GVHD er en Th1 mediert sykdom der de inflammatoriske cytokinene IL-2 og IFN-gamma og kjemokinene (monokinene) IL-1 og TNF-alfa medvirker til vevsødeleggelse.

RISIKOFAKTORER FOR Å UTVIKLE AKUTT GVHD

Sannsynligheten for å utvikle akutt GVHD grad II-IV ved transplantat mellom HLA genotypiske identiske søsken er mindre enn 20 % til 40 %, mens det ved HLA uforlikelige, beslektede og ved ubeslektede transplantat er 60 % til 90 % sannsynlighet.(5)

De viktigste risikofaktorene er (4,5):

- ☐ Kjønnsforskjell mellom donor og mottaker (mismatch)
- ☐ Histokompatibilitet antigen mismatch (major og minor)/vevstypeantigen uforlikelighet
- ☐ Allosensitivering av donor
- ☐ Høg alder hos mottaker
- ☐ Alder hos donor
- ☐ Fravær av/ lav GVHD-profylakse
- ☐ Type GVHD-profylakse
- ☐ Vertens eksponering til tidligere blodprodukt transfusjoner.
- ☐ Høyt antall av T-celler i donor inoculum
- ☐ Intensitet av kondisjoneringsregime (bestråling)
- ☐ Stamcelle kilde (perifere blod stamceller, PBSC)
- ☐ Antall celler transfundert
- ☐ Cytokin polymorfisme (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-6, IL-10)
- ☐ Nivå av serum cytokiner
- ☐ Donor CMV (HSV) seropositiv

Profylakse/ behandling av akutt GVHD (5)

For å forhindre GVHD har det vært fokusert på å fjerne donor T – celler eller blokkering av T-celle aktivering. Metoder som brukes er:

- Seleksjon av vevsforlikelige donorer
- T-lymfocyt eliminering eller inaktivering i donor margen og /eller i pasientens posttransplantat
- Cytokin blokade
- Gnotobiose
- Etablering av blandet chimerisme? (vev fra to ulike zygoter)

Standard profylakse og behandling av akutt GVHD er cyclosporin A og methotrexate, og methyl prednison i ca 2 uker, med gradvis nedtrapping av glukokortikoid dersom GVHD manifestasjonene bedrer seg. Likevel viser det seg at glukokortikoider ikke er godt nok til å kontrollere GVHD hos opptil 80 % av pasientene. Her er andre medikamenter tatt i bruk som: polyklonal anti-thymus globulin (ATG), høydose glukokortikoider i området 5-20 mg/ kg/ dag, makrolider som tacrolimus (Prograf ®) og sirolimus, mykophenolate mofetil (Cellsept®) Kombinasjoner av disse har vist seg å være mer effektivt enn monoterapi, og det er gjort studier som viser at ulike sammensetninger virker forskjellig ut fra hvilken grunnsykdom, risikogruppe og donorforlikelighet pasienten har. En av de mest effektive måtene å forhindre GVHD på er å fjerne T- cellene fra donormargen eller de perifere blodcellene før infusjon til mottakeren. Selv om dette fører til lavere innsidens av akutt GVHD, har det vist seg at disse pasientene opplever høyere rater av graftsvikt sammenliknet med de som er transplantert med umanipulerte celler. De harde endepunktene viser seg derfor ikke å være forbedret. Flere nye monoklonale antistoff mot en mengde immune celleoverflatemarkører og til cytokin reseptorer har vist seg å ha effekt. I tillegg har PUVA vist å være effektivt ved steroid resistent akutt GVHD i hud, og ekstrakorporal fotoferease har også vist seg effektivt.(5) Det bør nevnes at pasienter som får GVHD har en lavere sannsynlighet for å få residiv av leukemi enn pasienter uten GVHD eller pasienter som har fått transplantatet fra syngeniske (like) donorer. Selv pasienter som får graft fra allogene donorer og som ikke utvikler GVHD, har lavere risiko for residiv enn pasienter transplantert fra syngenetiske donorer (13). En ny studie har vist reduksjon av akutt GVHD ved bruk av ekstrakorporal fotoferease, pentostatin og redusert kroppstråling som forbehandlingsregime før allogen benmargstransplantasjon (16).

KRONISK GVHD -

SYMPTOMER OG KLINISK BILDE

Kronisk GVHD er en kompleks multisystem sykdom/ lidelse med trekk av autoimmunitet og immunmangel (deficiency). Den kan være progressiv og oppstå direkte etter akutt GVHD, avbrutt (interrupted) oppstått etter tilhelet akutt GVHD og de novo, det vil si uten tidligere akutt GVHD. Tradisjonelt har akutt GVHD og kronisk GVHD blitt definert ut fra symptomutvikling henholdsvis før og etter dag 100 etter transplantasjonen. Det har i den senere tid vært diskutert om denne kunstige inndelingen heller burde vært erstattet av kliniske manifestasjoner for valg av diagnose. Kronisk GVHD kan oppstå så tidlig som 60 dager etter

hematopoetisk stamcelle transplantasjon og opptil flere år senere, spesielt etter immunstimulerende hendelser som solforbrenning eller infeksjoner (14).

Kronisk GVHD opptrer hos omtrent 60-80 % av langtidsoverlevende etter allogene beinmargstransplantasjon og er den viktigste årsaken til morbiditet og mortalitet i denne gruppen (15). Insidensen av kronisk GVHD har økt på grunn av den økte bruken av alternative donorer, inkludert haploidentiske familiemedlemmer, økende aldersgrense for transplantasjon, bruk av perifere blod stamceller (PBSC) i stedet for benmarg som graft kilde og bruken av infusjon av donor lymfocytter som behandling av residiv eller profylakse for å forhindre residiv hos pasienter med høy risiko for tilbakefall av grunnsykdommen (16). Kronisk GVHD kan i prinsippet oppstå i de fleste organer og gir kliniske symptomer som kan likne flere autoimmune bindevevssykdommer (15). De vanligste målorganene er likevel hud, munn, lever og øyne.

HUD

De to vanligste formene for GVHD i hud er lichenoid og sklerodermatøs type.

Ved den lichenoiden formen, som dominerer tidlig i forløpet, ses lichenoiden fiolette flat toppede papler som typisk ses periorbitalt, på ørene, i handflater og fot sålene.

Den sklerodermilignende formen, som opptrer senere og oftest på ekstremitetene, gir en fortykning av huden på grunn av kollagen avleiring (dermal fibrose) som kan innskrenke bevegelighet og gi kontrakturer (15). Dette kan være svært lokalisert, morphea, eller generalisert. Fibrosen kan også medføre sår med vanskelig tilheling (14).

Poikiloderma med atrofi av dermis og epidermis, teleangiektasier og dyspigmentering er ofte et generalisert fenomen (14).

Fascitis er en sjelden manifestasjon av kronisk GVHD som responderer dårlig på immunsuppresjon (14).

Ichtyosis er blitt rapportert (14).

Adneksstrukturene i huden blir også rammet, og en kan se tap av hårfollikler (alopecia) og svettekjertler i områder med GVHD. For pasienter er pruritus et uttalt symptom (16).

Dystrofiske forandringer av neglene ses som vertikale forhøyede striper, oncholysis og teleangiektasier ved neglebåndet (15).

Etter som inflammasjonen roer seg, blir huden og underhuden erstattet med fibrøst vev som fører til et innsunket utseende av huden (15). Det fibrøse vevet kan også medføre kontrakturer i ledd, sår i huden, vanskelig tilheling etter skade i huden, alvorlige problemer med vaskulær tilgang, og sjelden phimose (14).

MUNNHULEN

Den orale slimhinnen er svært ofte affisert ved kronisk GVHD. Smerte i munnen, atrofi, erytem og lichenoides lesjoner i slimhinnen er vanlig. Tidlige manifestasjoner er hvite striper på bukalmukosa, leppene, ganen eller på epitelet på de ytre leppene. Det kan oppstå ulcerasjoner som kan være svært smertefulle og gjøre spising vanskelig. Destruksjon av de små spyttkjertlene gir nedsatt spyttsekresjon med munntørrehet (xerostomia) til følge. Dysfunksjon av de store spyttkjertlene kan også skje både ved akutt og kronisk GVHD. Pasienter med GVHD i munnhulen blir svært sensitive til sterk og syrlig mat. Kombinasjonen av smerte i munnen på grunn av lav spyttsekresjon fører ofte til dårlig tannhygiene og predisponerer til karies (14).

LEVER

Kronisk GVHD i leveren manifesterer seg oftest som cholestasis som gir forhøyede serumverdier av alkalisk fosfatase, transaminaser (ALAT og ASAT) og bilirubin, og pasienten har pruritus. Lever er sjelden eneste organ som er affisert ved kronisk GVHD, og progresjon til leversvikt er relativt sjelden. Dersom man oppdager leversvikt hos en GVHD pasient, er det viktig å utelukke annen etiologi som hepatitt B eller C (15).

ØYNE

Ved affeksjon av øyne ses xeroftalmia og keratokonjunktivitt. Alvorlige former kan føre til abrasio cornea og ulcerasjon, og kan føre til tap av synet. Kronisk GVHD som involverer øynene gir irritasjonssymptomer, fotofobi og smerte (14). Det er også observert sterile konjunktivitter og uveitter (15). Ved affeksjon av øynene er det viktig å bruke beskyttende briller utendørs, spesielt dersom det er mye vind, samt hyppig bruk av kunstig tårevæske (14). Bruk av pasientens eget serum (autologt serum) dryppet i øynene ved tørrehet, har vist effekt hos noen (Rikshospitalet, Oslo).

GI-TRAKTUS

Symptomer fra øsofagus i form av dysfagi og retrosternal smerte har sin årsak i slimhinnedeskvasjon, med fibrose, øsofageale sammenvoksninger (webs), refluksøsofagitt og strikturer (15). Patologi i ventrikel og tynntarm er relativt sjelden, selv om mange pasienter har anoreksi, kvalme, smerte i nedre del av buken, kramper og diaré (14). Hos noen pasienter kan affeksjon av tynntarmen være en permanent skade fra akutt GVHD som fører til mekanisk obstruksjon, diaré, stase-syndrom og malabsorpsjon (15).

Pankreas insuffisiens kan inntreffe uten laboratoriske og røntgenologiske funn. Det responderer likevel på tilskudd av enzymer. Likeledes er vekttap vanlig (14).

LUNGE/LUFTVEIER

Progredierende, obstruktive symptomer som dyspnea og wheezing hos pasienter med kronisk GVHD kan ha sin årsak i oblittererende bronkiolitt. Granulasjonsvev og arrvev oblittererer de små luftveiene, og lunge funksjonstester vil vise obstruktivt eller restriktivt preg.

Selv uten oblittererende bronkiolitt vil pulmonær sicca (tørre lunger) og bronkiektasier føre til hyppige infeksjoner og bakteriekolonisering, spesielt med *Pseudomonas aeruginosa*.

Gastrisk refluks med respirasjon kan forverre symptomene, og skal behandles med syrepumpehemmere.

Sinusitis er hyppig forekommende på grunn av sicca syndrom sammen med en predisposisjon for gram2-positive bakterieinfeksjoner (14).

VAGINA

Vaginal inflammasjon, tørrhet, strikturdannelse og stenose har blitt beskrevet ved deskvamatøs web dannelse (14).

NEVROMUSKULÆRT OG CNS

Sensorisk og motorisk nevropati, myositt, polymyositt, dermatomyositt og myasthenia gravis har blitt rapportert å være assosiert med kronisk GVHD.

Nevrologiske komplikasjoner etter benmargstransplantasjon er oftest et resultat av toksisitet av behandlingsregimer (15).

SKJELLETTSYSTEMET

Behandling med immunsupprimerende medikamenter som prednisolon og cyklosporin i lang tid fører til bivirkninger som redusert ben mineral tetthet på grunn av økt kollagen- og ben omsetning og økt magnesium- og kalsium sekresjon i urinen, som til sammen fører til en signifikant økt risiko for osteoporose (14).

UROLOGISKE SYSTEM

Både nyre og blære affeksjon er rapportert i forbindelse med kronisk GVHD, men her trengs det mer bekreftelse. Blære affeksjon ble beskrevet som alvorlig cystitt, og nyre affeksjonen

som klinisk og elektronmikroskopisk som minimal change nefrotisk syndrom. Det er også rapportert om membranøs nefropati og fokal glomerulær sklerose på biopsi (14).

HEMATOPOETISKE SYSTEM

Trombocytopeni (trc $<100 \times 10^9/l$) ved diagnose tidspunktet er et dårlig prognostisk tegn. Neutropeni, eosinophili og hemolytisk anemi er også observert, men bedres ved vellykket behandling av kronisk GVHD (14).

IMMUNSYSTEMET

Den viktigste effekten kronisk GVHD har på immunsystemet er lymfoid hypocellularitet og hyper- eller hypogammaglobulinemi. Dette fører til økt mottakelighet for en rekke opportunistiske infeksjoner, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*, *Pneumococcus*, *Varicella zoster* og *Haemophilus influenzae B*, spesielt i de øvre luftveier (kapselkledd bakterier). Immunsvikten er den viktigste årsaken til død hos pasienter med kronisk GVHD (15).

PATOFYSIOLOGI - KRONISK GVHD

Patofysiologien til kronisk GVHD er fremdeles ikke fullstendig kjent. I musmodeller er kronisk GVHD assosiert med en Th2 respons med økt nivå av IL-4, IL-6, IL-10 og serum immunglobulin. Det er usikkert om disse observasjonene kan overføres til mennesker. Tidligere akutt GVHD er den viktigste prediktoren til kronisk GVHD. Fjernelse av T-celler fra graftet (T-cell depletion) har vist seg å redusere risikoen for både akutt og kronisk GVHD ved allogen benmargstransplantasjon mellom HLA- forlikelige søsken. Likeså er svær akutt GVHD assosiert med kronisk GVHD.

Dette kan forklares enten ved at alloreaktive celler er ansvarlige for begge syndromene (donor reaksjon mot vertsantigen) eller at akutt GVHD eller behandlingen for denne, ødelegger thymus som fører til autoimmunitet (svikt i å fjerne selv- reaktive kloner). Selv om kronisk GVHD hovedsakelig er et Th2 fenomen hos mus, ser det ut til å være innblandet både Th1 og Th2 hos mennesker.

Kronisk GVHD er vanlig også der det er HLA-forlikelighet, derfor er det satt frem hypoteser om at minor antigen mismatch forårsaker kronisk GVHD, selv om ingen er satt i direkte sammenheng. Minor antigener er cellulære proteiner som er prosessert og presentert i sammenheng med MHC klasse I og II.

De kliniske manifestasjonene på kronisk GVHD likner svært på velkjente autoimmune syndromer som systemisk lupus erytematosus (SLE), progressiv systemisk sklerose, primær biliær cirrose og Sjögren's syndrom. Andre hypoteser innebærer tap av spesifikke suppressor celler eller ekspansjon av uspesifikke suppressor celler.

På grunn av likhetene mellom kronisk GVHD og autoimmune sykdommer er det prøvd å finne en sammenheng mellom B-celler og humoral immunitet og kronisk GVHD. Flere studier har forsøkt, men ikke funnet noen link mellom klassiske autoantistoff og kronisk GVHD.

Observasjoner av cytokiner viser en dysregulering med høye nivåer av IL-1beta, IL-6, IFN-gamma og TNF-alfa ved svær kronisk GVHD. Høyt serum TGF-beta er også assosiert med kronisk GVHD uavhengig av trombocytter og antall hvite blodceller.

Pasienter med kronisk GVHD har lavt nivå av IL-10. IL-10 er et anti-inflammatorisk cytokin som blant annet hemmer produksjon av IFN-gamma og immunoglobuliner.

Dette viser at det er mye som ikke er klart når det gjelder patogenesen ved kronisk GVHD hos mennesker. For å få en fullstendig forståelse av biologien til dette syndromet trenger en større studier av pasienter som kobler klinisk status og biologiske markører (14).

RISIKOFAKTORER – KRONISK GVHD

Den viktigste risikofaktoren for å utvikle kronisk GVHD er tidligere akutt GVHD og bruk av steroider på dag 100 etter transplantasjonen (15).

Andre identifiserte risikofaktorer er (14):

- ☐ høg alder hos mottaker
- ☐ kvinnelig donor for mannlig mottaker
- ☐ spesielle hoveddiagnoser (kronisk myeloid leukemi og aplastisk anemi)
- ☐ bruk av vevs uforlikelige og ubeslektede donorer
- ☐ infusjon av donor lymfocytter
- ☐ bruk av perifere blod stamceller (PBSC) i stedet for benmarg
- ☐ mangel på T-celle fjernelse (T-cell depletion)

Mer kontroversielle risikofaktorer er:

- ☐ CMV seropositiv mottaker (og donor?)
- ☐ CMV reaktivering

- ❑ splenektomi hos mottaker
- ❑ steroid profylakse for akutt GVHD
- ❑ etnisk forskjell mellom donor og mottaker
- ❑ høyt CD34+ celletall i graftet
- ❑ mangel/fravær av methotrexat ved GVHD profylakse ved PBSC
- ❑ mottakers polymorfisme for IL-1-Ra, IL-6, og IL-10

PROFYLAKSE KRONISK GVHD

Det eneste som er assosiert med lavere insidens av kronisk GVHD er fjernelse av T-celler fra stamcelle graftet og bruk av navlestrengsblod som stamcelle kilde. Disse to metodene minsker også insidensen av akutt GVHD (basert på observasjonsstudier) (14). Mye forventning er knyttet til bruken av blant annet fotoferease som profylakse for både akutt og kronisk GVHD (17).

BEHANDLING KRONISK GVHD

Primær standardbehandlingen det siste tiåret har bestått av et alternerende daglig regime av kortikosteroider og calcineurin hemmere (cyklosporin eller takrolimus) (14).

Vogelsang (18) anbefaler å starte med både steroider og cyklosporin ved begynnelse av kronisk GVHD, for så å gradvis redusere steroidene først til annenhver dag, og så reduksjon av cyklosporin til annenhver dag med dosejusteringer annenhver uke. Etter hennes erfaringer vil 90 % av de som kommer til å respondere på behandlingen gjøre det innen 3 måneder.

Dersom sykdommen er stabil, fortsetter behandlingen og revalueres hver 3. måned.

Det er også gjort forsøk på å legge til thalidomide til denne standardbehandlingen, og dette har vist varierende effekt (14).

Dersom pasientene ikke responderer på steroidbasert behandling, er sekundær behandling indusert. Steroidrefraktær kronisk GVHD er formelt definert som ”enten mangel på bedring etter minst 2 måneder eller progresjon etter 1 måned med standard immunsupprimerende behandling inkludert kortikosteroider og cyklosporin” (19,20). Sekundær behandling for kronisk GVHD innbefatter:

Høy dose kortikosteroider, takrolimus, mycophenolat mofetil, rapamycin, ekstracorporeal fotoferease, psoralen og UVA (PUVA), UVB stråling, thalidomide, acitretin, azathioprine, infliximab, anti- thymocyt globulin for å nevne noen (14). Disse behandlingene har alle hatt

forskjellige suksessrater og bivirkningsprofiler som blir for omfattende å ta med i denne oppgaven.

Thalidomide, PUVA og ekstracorporeal fototerapi er de best studerte sekundære behandlingene.

Jeg skal senere ta for meg grundig hvilken stilling fototerapi har i behandlingen av GVHD.

På grunn av den immunsupprimerende effekten av behandlingen er som tidligere nevnt pasienter med kronisk GVHD svært utsatt for infeksjoner, og dette er også hovedårsaken til død hos disse pasientene. Derfor er infeksjonsprofylakse svært viktig, og profylakse mot *Pneumocystis carinii* skal gis til alle pasienter som får behandling for kronisk GVHD i 6 måneder etter avsluttet immunsupprimerende behandling. I tillegg bør pasienter få profylaktisk acyclovir for å forhindre *Varicella zoster* infeksjon det første året etter transplantasjonen og også senere dersom systemisk immunsuppresjon er nødvendig for å kontrollere kronisk GVHD (16).

GVL – Graft Versus Malignancy (leukemia) effekt

Kronisk GVHD er assosiert med lavere residivtall ved både tidlig og langtkommen (advanced) leukemi.

Hva som står bak denne graft-versus-malignancy effekten er ikke fullstendig klart, og det er ikke kjent om den forebyggende effekten gjelder ved utvikling av synlig, åpenbar, kronisk GVHD, og om den fremdeles er tilstede når den kroniske GVHD er tilhelet.

Observasjonsdata antyder at svært alvorlig kronisk GVHD ikke er assosiert med lavere residiv risiko (14).

EKSTRAKORPORAL FOTOFERESE

Ekstrakorporal fototerapi (heretter ECP eller fototerapi), er en immunmodulerende behandling som har vist seg å være effektiv ved kutant T-celle lymfom(CTCL)/ Sèzary syndrom, sclerodermi og andre autoimmune sykdommer, organ transplantat avstøting (HVG) og graft versus host disease (GVHD) (21).

Edelson og medarbeidere (3) var den første som behandlet CTCL med ECP, allerede i 1987. CTCL var tidligere blitt behandlet med PUVA (psoralen + UVA), men Edelson resonerte seg

fram til at direkte eksponering av CTCL pasientenes T-celler til 8-methoxy psoralen (8-MOP) og UVA-bestråling, kanskje ville øke den terapeutiske effekten.

Det viste seg at ECP kunne indusere full remisjon hos noen av CTCL pasientene og bedring hos andre. Median overlevelse var også lengre ved ECP behandling enn ved historiske kontroller (3).

Hensikten med behandlingen var å ødelegge et maksimalt antall av blodets CTCL celler ved apoptose, men Edelson fant også at etter eliminasjon av de lysbehandlede cellene i blodet, sank også antallet av ikke-behandlede maligne celler i blod, hud og lymfeknuter. Dette indikerte en systemisk anti-tumoral funksjon (3).

De lave bivirkningene og de gode resultatene ved CTCL og Sèzary syndrom oppmuntret forskere til å prøve ECP ved andre sykdommer, slik som reumatoid arthritis, systemisk sclerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), pemphigus vulgaris, akutt hjerte transplantat avstøting, akutt lunge transplantat avstøting, oblittererende bronkiolitt og GVHD (21).

En ECP prosedyre består av tre trinn (21).

1. I det første trinnet blir perifere mononukleære celler fra pasienten samlet, leukofere. (Her forandres flere elementer i miljøet rundt cellene, slik som temperaturfall, sentrifugasjons effekt, forandringer av celle formen, kontakt med plastikk og det inntreffer pH forandringer. Mange av disse faktorene har vært antydning å øke monocyt aktivering og kanskje indusere differensiering av dendritiske celler (DC).)
2. Det andre trinnet i ECP er bestråling av de perifere mononukleære cellene med UVA (320 - 400nm) i nærvær av 8-MOP, fotoaktivering. Dette induserer ødeleggelse av cellemembranen og modifisering av membran antigener, DNA kryssbinding (crosslinking) og binding til en mengde av cytosoliske proteiner, noe som fører til apoptose av lymfocytene og aktivering av antigenpresenterende celler, APC.
3. I det tredje trinnet blir de behandlede cellene reinjisert til pasienten, reinfusjon.

Ca 240 ml av leukocyt beriket blod (buffy coat) blir blandet sammen med 300 ml av pasientens plasma og 200ug (5ml) av 8-MOP i væskeform. Buffy coatet blir så kjørt gjennom en steril kassett i en 1-mm film og blir UVA - bestrålt i 180 minutter. Dette gir en gjennomsnittlig leukocyt eksponering på 2 J cm⁻². Undersøkelser av cellene før og etter UVA eksponering, viser at ca 2 – 5 % av det totale antall sirkulerende perifere mononukleære blod celler går i apoptose (22).

MEKANISMEN BAK FOTOFERESE

Hva som er hovedmekanismen ved fotoferese er fremdeles noe uklart, men noe av de fascinerende aspektene ved ECP er evnen til å indusere to tydelig motsatte effekter: aktivisering av immunsystemet mot neoplastiske celler (som i CTCL) og nedregulering av aktiviteten i T-celle kloner i autoimmune sykdommer (systemisk sclerose, SLE og pemphigus vulgaris) og autoallogene immunresponser (som ved GVHD og organ avstøtningsreaksjoner). Nyere kliniske og eksperimentelle undersøkelser (23,24) ser ut til å støtte hypotesen at den immunmodulerende effekten ved ECP avhenger av evnen til å indusere minst to spesielt viktige prosesser:

i)PUVA relatert skade på T lymfocytter og ii) differensiering av monocytter til aktive dendritiske antigenpresenterende celler (APC) (22).

De siste 10 årene har det blitt foreslått flere mulige mekanismer bak den immunmodulerende virkningen ECP har blant annet på GVHD. Likevel er ingen klart overbevisende fra et vitenskapelig standpunkt, spesielt på grunn av fravær av overbevisende data. Helt fra begynnelsen var det klart at den terapeutiske effekten av fotoferese ikke kunne forklares kun på grunn av destruksjon av maligne celler fordi kun en liten del av de sirkulerende patogene T-cellene ble behandlet ved hver ECP behandlingssyklus (25). Muligheten for at ECP induserer en generalisert immunsuppresjon er lite sannsynlig, fordi pasienter med CTCL som får langvarig ECP behandling, ikke har vist høyere risiko for utvikling av infeksjoner eller malignitet (26).

Eksperimentelle studier belyser noen av prosessene som oppstår ved ECP og dokumenterer kompleksiteten av systemet fordi effekten av ECP ser ut til å bygge på samspill mellom lymfocytter, monocytter og effekten av 8-MOP og UVA bestråling på deres egenskaper (27). Flere studier har fokusert på PUVA indusert apoptose av lymfocytter etter ECP.

Den best kjente og mest kvantitative effekten av ECP er DNA skade (spesielt skade av kryssbindingene mellom søster trådene) og dermed programmert celledød (apoptose) (28). Da kun ca 5-10 opphøyd i 9 sirkulerende lymfocytter blir behandlet ved en ECP sesjon(29), er det lite trolig at effekten av behandlingen kun er knyttet til fysisk inaktivering av patogene celler. Marks og Fox *et al* (30) identifiserte at PUVA behandling induserte apoptose i lymfoide celler. De rapporterte apoptotisk cellemorfologi og DNA fragmentering i cellekulturer som ble eksponert til ECP liknende forhold *in vitro*.

Yoo *et al* (31) demonstrerte at T-lymfocytter er særlig sensitive for denne effekten, da normale T-celler og Sèzary leukemi T-celler viser morfologiske tegn til apoptose innen 24 timer etter ECP. Under de samme forholdene synes monocytter å være resistente mot de apoptotiske stimuli (32).

Apoptose eller programmert celledød er en svært kompleks fysiologisk prosess som skjer i aldrende eller skadede celler og trenger genekspresjon som blir mediert ved celle stimulering. Apoptose prosessen blir kontrollert av flere intracellulære og ekstracellulære signaler, klassifisert som igangsettere (inducers), forsterkere (enhancers), effektorer (effectors) og hemmere (inhibitors).

Forskjellige stimuli, slik som stråling, Fas-Fas ligand systemet, varme og kjemikalier kan trigge apoptose. Likevel vil evnen og modaliteten hos målcellene til å initiere denne type celle død avhenge av mange faktorer, slik som cellerekke, type og intensitet av stimuli, subcellulær lokalisasjon av den apoptose-induserende skaden (nukleært DNA, mitokondria, lysosomer, plasma membranen) og uttrykking og aktivitet av forsterkere (Bax, Bcl-xs, drugs ol.), hemmere (Bcl-2, Bcl-XL, NF- κ B, drugs ol.) og effektorer (p53, c-myc, erg-1 caspaser ol) (33).

De ulike stimuli som kan indusere apoptose er også forskjellig med hensyn til tid. I en kompleks prosedyre som ECP kan selv tiden det tar for målcellen å gå i apoptose være en kritisk faktor for en effektiv terapeutisk respons.

Programmert celledød kan bli betraktet som en netto balanse mellom promoter og /eller mediator stimuli og pro- og anti-apoptotiske celfunksjoner som ikke er enkle å evaluere. Dette aspektet har heller ikke blitt tilstrekkelig undersøkt hos ECP behandlede individer (22).

Likevel viser nye data (35) at lymfocytt kulturer som er samlet fra pasienter med kronisk GVHD som er behandlet med en enkelt sekvens ECP, undergår en skarp nedregulering av Bcl-2 (apoptose hemmer) og oppregulering av Bax (apoptose forsterker). I tillegg skjer en oppregulering av Fas molekylet på T-lymfocytter. Siden T-lymfocytter også uttrykker Fas-ligand, kan selv indusert celledød (via kaspase 8) skje uten nærvær av cytokin sekresjon fra monocytter eller andre celler. Dette kan tyde på at ECP virker via forskjellige mekanismer for å indusere apoptose i lymfocytter hos GVHD pasienter. Det er økende bevis for at materialet fra de apoptotiske cellene ikke forsvinner etter at de er fagocyttert, men aktivt er med å modulere immunsystemet på en måte som hittil ennå ikke helt er klart (22).

Spisek R. og medarbeidere (27) har studert dynamikken av dendrittske celler (DC) ved ECP hos pasienter behandlet for refraktær kronisk GVHD. DC er de mest potente antigenpresenterende cellene og de eneste cellene som kan indusere en primær immunrespons.

Dendrittske celler sirkulerer i perifert blod og utgjør ca 0,2 % av cellene. De representerer en viktig forbindelse mellom det medfødte og det adaptive systemet for immunjenkjenning (35,36). I umodent stadium er DC lokalisert i perifert vev, de uttrykker lave nivåer av kostimulatoriske molekyler og MHC-molekyler og de har stor endocytisk aktivitet. Flere distinkte mekanismer fører til aktivering av de umodne DC: triggering av mønstergjenkjennende reseptorer, aktivering av proinflammatoriske cytokiner, molekyler uttrykt av aktiverte T-celler og aktivering som respons på selvmolekyler (37). Aktivering av DC fører til økt uttrykking av MHC-peptidkomplekser og kostimulatoriske molekyler i tillegg til produksjon av immunmodulerende cytokiner som har en direkte og kraftig effekt på t-celle priming og differensiering.

Spisek og kollegaene hans (27) klarte å isolere ECP behandlede myeloide DC like før reinfusjon til pasienten. Som for monocytter viste det seg at DC ikke undergår apoptose etter ECP. Disse isolerte DC viste en fenotype typisk for umodne dendrittske celler. De hadde svært lavt nivå av kostimulerende molekyler og negative modningsspesifikke markører, og de uttrykte moderate nivåer av antigenpresenterende assosierte molekyler. (Nivået av uttrykte kostimulatoriske molekyler var lavere enn for monocyttderiverte DC.)

Disse umodne DC fagocytterte effektivt apoptotiske lymfocytter isolert etter 8-MOP og UVA, men dette ledet ikke til modnings assosierte prosesser i DC. Dette er med å implisere at umodne dendrittske cellers presentasjon av antigener derivert fra apoptotiske antigener er avgjørende for induksjon og opprettholdelse av perifer toleranse. Normalt responderer immunsystemet kun til antigener som oppfattes å være assosiert med fare, slik som ved en infeksjon. Disse faresignalene (fra eksempelvis mikrobiologiske komponenter) antas å virke ved å stimulere modningsprosessen til DC slik at de kan presentere fremmede antigener og stimulere T-lymfocytter slik at immunitet dannes. Sauter *et al* (38) har vist at eksposisjon til nekrotiske celler, men ikke til apoptotiske celler eller primære vevsceller induserer modning av DC.

Spisek (27) fant også at de myeloide DC produserte signifikante mengder IL-10 etter ECP. IL-10 er et viktig cytokin som blokkerer modningen til DC (autokrin effekt) (39).

IL-10 er pleiotropisk cytokin og det er vist at det har inhibitoriske effekt på de andre aksessoriske funksjonene til DC.

Undersøkelser gjort både *in vitro* og *in vivo* har bevis på at IL-10 konverterer umodne DC til tolererende antigenpresenterende celler. IL-10 påvirkede DC induserer alloantigen- eller peptid-spesifikke T-regulatoriske celler som supprimerer proliferasjon av syngeniske T-celler på en doseavhengig, antigenavhengig og celle-til-celle kontakt avhengig måte (40-42). Disse regulatoriske T-cellene kan være med i nedreguleringen av den patologiske immunreaksjonen ved GVHD og dermed fremme toleranse.

Det er også blitt vist at monocytter og makrofager *in vivo* produserer IL-10 og IL-1 reseptor antagonist etter ECP (43). (IL-1 reseptor antagonist har kjente potente immunsupprimerende og anti-inflammatoriske egenskaper (44)). Spisek (27) viste også at de umodne DC som ble isolert etter ECP ikke induserte aktiv proliferasjon av T-celler. Dette er også blant annet vist av Mancke *et al* (45).

Flere studier viser at ECP raskt nedregulerer T-lymfocytters evne til å produsere proinflammatoriske cytokiner som TNF-alfa, IFN-gamma og IL-12 (46). Da dette skjer svært raskt innen 24 timer, ser det ut til at denne ECP induserte immunsuppresjonen i T-celler ikke er avhengig av apoptose induksjon. Bladon (46) har også vist at når ECP behandlede T-celler blir blandet og kultivert med post- ECP monocytter, fører dette til en større reduksjon i IL-12 positive T-celler.

ECP behandlede monocytter blir også immunsupprimerte: de får en redusert produksjon av TNF-alfa, IL1-alfa, IL-1beta, IL-6 og IL-8. Heller ikke her er den reduserte produksjonen relatert til apoptose induksjon av monocyttene. Den samme studien (46) viste også at pre - ECP monocytter eksponert til ECP behandlede lymfocytter reduserte monocyttenes proinflammatoriske cytokin produksjon, spesielt IL-6.

Selv om mekanismen bak GVHD er basert på alloreaktive donor T celler som gjenkjenner fremmede histocompatibility (vevsforlikelighets) antigener hos verten, er det nå betydelige eksperimentelle og kliniske bevis til å implisere en dysregulering av cytokin nettverk som en primær årsak for induksjonen og opprettholdelsen av GVHD. Balansen mellom Th1 cytokiner (IL-2, IFN - gamma) og Th2 cytokiner (IL-4, IL-10) styrer i hvilken grad en cellemediert immunrespons eller en systemisk inflammatorisk respons utvikles.

Fordi Th2 cytokiner kan hemme produksjonen av de proinflammatoriske cytokinene IL-1 og TNF- alfa, vil en skift fra type 1 til type 2 i den initiale responsen hos donor T celler mot vertens alloantigener kunne stanse den cytokin kaskaden som skjer etter alloge-

benmargstransplantasjon og dermed kunne være en ny tilnærming for forebygging og behandling av akutt GVHD (47).

To distinkte typer av sirkulerende DC forløpere (precursors) har i den senere tid blitt identifisert: myeloid monocytter (CD11c+) og plasmacytoide DCs (CD11c-). Disse cellene kan påvirke T-hjelpe (Th) polariseringen forskjellig. Dendritiske celler som er derivert fra myeloide monocytter produserer IL-12 og interferon-gamma og induserer selektivt differensieringen av Th celler til Th1 lymfocytter (på grunn av dette er de også kjent som DC1).

Dendritiske celler som er derivert fra plasmacytoide forløpere; også kjent som DC2, produserer lite IL-12 og stimulerer Th celler til å produsere IL-4 og IL-10 (det vil si en Th2 cytokin profil) (48).

Gorgun *et al* (47) har rapportert at ECP resulterer i en normalisering av den inverterte CD4/CD8 ratioen som er forstyrret ved kronisk GVHD (høy CD8 og lav CD4). Den samme studien viste at ECP induserte en økning i CD83-CD56+ natural killer (NK) celler, CD83+CD123+ sirkulerende dendritiske celler DC, med en skift i dendritisk polarisasjon fra i hovedsak DC1 (monocytoid type) til DC2 (plasmacytoid type). Som en konsekvens av denne effekten har det blitt observert økt produksjon av Th2 cytokin faktorer, med hemming av Th1-mediert alloreaktivitet og gjenreisning av DC1/DC2 og Th1/Th2 balansen. Det er ennå ikke fullstendig klart hvordan ECP induserer denne effekten.

Yamashita *et al* (49) har rapportert at svær kronisk GVHD er karakterisert med overveiende CD4+ effektor memory T-celler i forhold til CD4+ central memory T-celler, sammenliknet med friske individer eller pasienter med stamcelletransplantasjon uten kronisk GVHD, der hovedsakelig central memory CD4+ T-celler dominerer i perifert blod. Den samme gruppen har nå vist kronisk GVHD pasienter har markert økt andel av CD8+ central memory celler og liten endring i forhold til friske i CD8+ effektor memory celler. Etter ECP viste det seg en statistisk signifikant normalisering av CD4+mønsteret og en trend mot normalisering av CD8+ central memory celler samtidig med forbedring av kronisk GVHD (50).

OPPSUMMERING – ECP og GVHD – IMMUNMODULERENDE MEKANISMER

Ut fra dette ser det ut til at ECP kan føre til minst 9 immunmodulerende prosesser hos pasienter med (kronisk) GVHD:

1. Massiv induksjon av lymfocytt – apoptose (ca 80 % av lysbehandlede cellene).
2. Induksjon av umodne dendritiske celler som fagocyttere de apoptotiske cellene, uten å stimulere effektor T-lymfocytter og sette i gang en immunrespons.
3. Myeloide DC produserer IL-10 som blant annet har en autokrin virkning.
4. Induksjon av T-regulatoriske celler.
5. Produksjon av IL-10 og IL-1 reseptor antagonist hos monocytter og makrofager.
6. Nedregulering av T-lymfocytters evne til å produsere proinflammatoriske cytokiner: TNF-alfa, IFN-gamma og IL-12.
7. Immunsupprimerende effekt på monocytter: redusert produksjon av TNF-alfa, IL-1alfa, IL-1beta, IL-6 og IL-8.
8. Normalisering av TH1/TH2 og DC1/DC2 balansen i favør av TH2 cytokin profil og DC2.
9. Normalisering av CD4+ og CD8+ celler.

Samlet synes dette å lede til en svekking av vertens antigenpresenterende aktivitet og fører dermed til utvikling av toleranse. Det meste av studiene beskrevet ovenfor er *in vitro* – modeller og det er ikke fullstendig klart at det samme vil inntreffe *in vivo*. Siden man ennå ikke fullstendig har klarhet i verken patogenesen til GVHD (spesielt kronisk GVHD) eller den eksakte immunmodulerende mekanismen ved ECP, vet man ikke hvilke av de ovenstående mekanismene som er mest relevant i forhold til GVHD.

KOMPLIKASJONER /BIVIRKNINGER

The Therakos (et Johnson & Johnson company); Exton, PA, USA, produserer fotoferesemaskinen UVAR XTS. Dette er den eneste lukkede systemet som er tilgjengelig kommersielt i dag (51). Det er likevel en del sentra i Italia og Frankrike som bruker to andre systemer: Cobe Spectra og Uvamic. Disse systemene samler et mindre ekstrakorporalt volum og bruker kortere tid på hver samling, noe som fører til at hele behandlingen tar kortere tid. Dette kan være viktig i behandlingen av barn (52).

Tidligere ble 8-MOP administrert oralt. Plasmanivået var da vanskelig å bestemme, og det tilkom bivirkninger som kvalme, oppkast diaré og risiko for å bli solbrent.

For å unngå disse problemene blir 8-MOP nå injisert direkte inn i buffy-coat bagen før UVA bestråling.

Bivirkninger av fotoferease er sjeldne, men man er avhengig av god venøs tilgang. Rapporterte bivirkninger er: forbigående hypotensjon (5 %), lavgradig pyrexi (10 %) og økt erytem i huden (13 %).

Anemi kan også inntreffe ved langvarig fotoferease pga innkomplett reinfusjon og svært sjelden på grunn av hemolyse.

Kontraindikasjoner er: kliniske situasjoner der ekstrakorporalt volumtap ikke tolereres, slik som ved hjerte-, nyre- eller leversvikt, hypersensitivitet mot komponenter i psoralen og koagulasjonssykdommer (51).

INTERNASJONALE ERFARINGER AV FOTOFERESE VED GVHD

Siden 1994 har det blitt rapportert mange små og ikke-randomiserte kasus serier som har vist at ECP har hatt god terapeutisk effekt ved både akutt og kronisk GVHD. Det er ennå ikke gjennomført randomiserte kontrollerte studier, men en multinasjonal randomisert studie er underveis.

ECP er først og fremst blitt brukt hos de GVHD pasientene som ikke responderer tilstrekkelig på steroider/immunsuppresjon (steroid/medikament resistente) eller har store bivirkninger av dette (refraktær GVHD) (19,20).

Ovsianowski *et al* (2) var den første som rapporterte klinisk effekt av ECP på affeksjoner i hud og ledd mobilitet hos en pasient med kronisk GVHD. Siden dette er det gjort flere studier som har rapportert klinisk behandlingseffekt av ECP for kronisk GVHD (53-65). Jeg vil ta for meg noen av de større studiene, samt gi en oversikt over andre.

KRONISK GVHD

McKenna *et al*(51) har gjort en evidens basert studie på praksisen av fotoferease i perioden 1987-2001. I alt 184 pasienter med kronisk GVHD er rapportert. De var alle resistente mot steroider og andre immunsupprimerende medikamenter og medikasjonen vedvarte ofte eller ble trappet ned samtidig med ECP. Målingskriteriene for organaffeksjon ved GVHD er noe forskjellig i de forskjellige studiene, men partiell respons (PR) var typisk definert som > 50 % bedring fra utgangspunktet ved start ECP, og komplett respons (CR) var komplett tilbakegang (resolusjon) av organaffeksjon.

Samlet var responsraten (CR+PR): hud, 158 (75 %); lever, 67 (66 %); slimhinner, 72 (68 %); lunger, 31 (25 %); og tarm, 22 (18 %). I de tre største studiene av pasienter med kronisk

GVHD som ble behandlet med ECP, var responsen assosiert med lever GVHD ikke sammenfallende (55,56,58). De fleste rapportene antydte at samtidig immunsuppresjon kunne reduseres under ECP behandlingen, og det ble ikke rapportert noen økning av opportunistiske infeksjoner. 21 dødsfall ble rapportert, hvorav 18 var relatert til infeksjon, og 3 på grunn av progressiv lever GVHD. I rapportene var uansett oppfølgingen noe variabel og ikke komplett. Oppsummert fra denne rapporten (51) er det rimelig/tilfredsstillende bevis (evidens) å støtte bruken av ECP ved GVHD ved affeksjon av hud og slimhinner, mens bevisene for bruk ved lever GVHD er dårlige. Likedan er det rimelig evidens å støtte kasseringen av bruken av ECP for gastrointestinal- og lunge GVHD.

Studier gjort etter 2001 viser i stor grad samme trend. Rubigni *et al* (66) gjorde en studie på 32 pasienter med kronisk GVHD og fikk et positivt utslag hos 25 = 78 % av pasientene (PR+CR i hud, munnslimhinne, lever og konjunktivale manifestasjoner). Denne studien viste også spesielt god effekt av ECP ved trombocytomi (blodplatetall $<100 \times 10^9$ opphøyd i 9/1): 11 av 12 viste komplett respons (91 %).

Couriel og medarbeidere (68) har gjort en studie på 63 pasienter med kronisk GVHD som hadde 3 eller færre immunsupprimerende medikamenter (inkludert tacrolimus og steroider) i tidsrommet januar 1998 til oktober 2002. Den samlede responsraten var 59 % (n=37) og det var CR hos 13 pasienter. Den beste responsen ble observert ved GVHD i hud (n=25, 56 %), lever (n=12, 67 %), munnslimhinne (n=5, 71 %), øye (n=4, 67 %) og oblittererende bronkiolitt (n=6, 54 %).

AKUTT GVHD

I McKenna (51) sin rapport fra perioden 1987-2001 har de også tatt for seg effekten av ECP ved akutt GVHD. Det er gjort færre studier ved akutt GVHD i forhold til kronisk GVHD (2,4,9,18-21). Det ble totalt rapportert om 32 pasienter med følgende responsrater (PR+CR): hud 24 (58 %), lever 20 (40 %), mens ikke signifikante antall pasienter med andre organ affeksjoner har vært rapportert. Dataene vedrørende akutt GVHD kommer hovedsakelig fra ett senter (29) der det ble behandlet 21 pasienter. Det ble her rapportert god effekt ved hud og lever affeksjon. Ett av de andre sentrene (55) hadde derimot ingen respons hos 6 av 6 av sine pasienter med lever GVHD. Forskjellen her kan ha kommet av forskjellig bruk av behandlingsprotokoller, behandlingsfrekvens og tilleggshandling. Oppsummert hevder McKenna (51) at det er liten evidens å støtte bruken av ECP ved akutt GVHD i hud eller lever.

Messina *et al* (68) rapporterte resultater av ECP hos 33 barn med akutt GVHD som i utgangspunktet var resistente til konvensjonell immunsuppresjon. Responsraten var høy i alle organer: hud(76 %), lever(60 %) og gastrointestinaltraktus (75 %). 5-års samlet overlevelse var 69 % for responderende pasienter versus 12 % for ikke-responderende.

Man må ha i mente at det i de fleste av disse studiene kan være forskjeller i definisjon av steroidresistens (refraktærhet), samtidig immunsuppresjon, ECP oppsett (i forhold til tidsintervaller) og ingen av studiene er kontrollert.

I de fleste studiene nevnt ovenfor, både for akutt og kronisk GVHD, kunne man hos responderende pasienter redusere eller avslutte helt samtidig farmakologisk immunsupprimerende behandling uten økning i GVHD aktivitet.

Flere studier har hevdet at virkningen av ECP mot kronisk GVHD er bedre jo tidligere man starter med ECP i forløpet, eksempelvis Child *et al* (58), som fant en bedre responsrate hos dem som startet ECP innen ett år fra oppstart av kronisk GVHD. Men det er i senere tid kommet studier som viser god effekt av ECP ved kronisk GVHD der ECP ble startet 3 år eller senere etter oppstart av sykdommen. Både Foss *et al* (69) og Aspiranthanarax *et al* (70) rapporterte responsrater på henholdsvis 50 og 80 % hos den sistnevnte gruppen. Dette støtter bruken av ECP hos denne gruppen.

De samme to studiene (69,70) rapporterer at donorstatus (matchende beslektet (related) donor, MRD versus matchende ubeslektet (unrelated) donor, MUD) ikke ser ut til å korrelere med respons av ECP, men det ser ut til at MUD er relatert til en større mortalitetsrate generelt. I tillegg observerte man at pasienter med progressiv start av kronisk GVHD syntes å ha en høyere responsrate enn de med *de novo* start (64 % versus 46 %).

FOTOFERESE I NORGE

St. Olavs Hospital i Trondheim er det eneste stedet i Norge som tilbyr fotoferease, og de mottar pasienter fra hele landet. Behandlingen foregår på dialyseavdelingen og det var nefrolog Størker Jørstad som startet dette i 1992. (Edelson startet i 1987 med fotoferease behandling av kutant T-celle lymfom.(3)). I dag foregår behandlingen i samarbeid med hudavdelingen, og hudoverlege Marit Saunes er ansatt som hovedansvarlig lege for fotoferease behandlingen samt et prosjekt/studie de har startet i samarbeid med immunologisk avdeling.

Ulike sykdommer er forsøkt behandlet med ulik effekt.

Et statistisk materiale gjort av Størker Jørstad i perioden 1992-2003 viser følgende resultater:

CTCL (kutant t-celle lymfom)

Behandlet 19 pasienter hvorav $12/19 = 63\%$ med pos. respons.

Sclerodermi

Behandlet 19 pasienter hvorav $11/19 = 58\%$ med pos. respons.

Rheumatoid arthritt

Behandlet 8 pasienter hvorav $1/8 = 13\%$ med pos. Respons.

Pemphigus

Behandlet 3 pasienter hvorav $1/3 = 33\%$ med pos. respons. (I dette materialet droppet en av pasientene ut og burde ikke vært med. Det er også tvilsomt om den andre pas med lineær Ig A dermatose burde regnes med.)

GVHD (Graft versus host disease)

Behandlet 4 pasienter hvorav $3/4 = 60\%$ hadde pos. Respons.

.

I tillegg ble en pasient med SLE, Epidermolysis bullosa behandlet uten effekt og en pasient med MCTD/RA/Psoriasis behandlet med god effekt.

Fram til jan 2005 har det i alt blitt behandlet 8 pasienter med GVHD. Av disse hadde 5 av 8 god effekt, en døde, en sluttet pga samråd med egen hematolog (hadde kun leveraffeksjon) og en avsluttet pga ingen effekt. I tillegg til god respons på hud og slimhinner, har de i Trondheim vist effekt på leverenzzymer.

Bivirkninger assosiert med fotoferease er sjeldne, men man er avhengig av god venøs tilgang. I Trondheim er der kun observert forbigående hypotensjon etter fotoferease behandling.

Da jeg var på besøk på St. Olav i januar 05, snakket jeg med to pasienter som fikk fotoferease for kronisk GVHD.

Pas A var en kvinne født i 1955. Hennes grunnsykdom var myelofibrose og hun fikk allogen benmargstransplantasjon i september 1998. Hun ble behandlet i 3 år med cyklosporin A, senere med prednisolon for hovedaffeksjon i hud. Da jeg snakket med henne hadde hun fått fotoferease behandling i 2 år og hadde ingen annen immunsuppresjon. Hun fikk nå behandling

hver 6.uke. I følge henne selv hadde hun hatt god respons av behandlingen og ikke hatt bivirkninger.

Pas B var en mann som fikk diagnostisert kronisk lymfatisk leukemi (KLL) i 1993. Han fikk minitransplantasjon i 2002, og fotoferease behandling ble startet i april 2002. Hovedaffeksjon var hud og slimhinner, spesielt utslett av brennende karakter i handflater og fotsåler. I tillegg til fotoferease hadde han prednisolon, prograf® (takrolimus) og imurel® (azatioprin) som immunsupprimerende behandling. I alt hadde han fått 35 behandlinger da jeg snakket med han, og siden han hadde hatt svært liten effekt av behandlingen, ble det bestemt at han skulle avslutte.

DISKUSJON

Selv om det ennå ikke forligger noen randomisert kontrollert studie på ECP og effekt ved behandling av GVHD, tyder nærmest alle kliniske studier på at ECP har objektiv effekt på behandling av både akutt og kronisk GVHD. Spesielt er effekten god i organer som hud og slimhinner, men det har også vist effekt i lever og lunge, der målbare responsparameter er tilgjengelig.

ECP er hittil for det meste blitt tilbudt pasienter med GVHD som ikke responderer på konvensjonell behandling (steroidrefraktær, steroidintolerant). For akutt GVHD er denne situasjonen relativt klar, da det finnes en definisjon for nonrespons etter en uke med steroidbehandling. For kronisk GVHD er saken annerledes da det ikke er noen samstemt definisjon for ikke-responderende sykdom. En av definisjonene på steroidrefraktær kronisk GVHD er ”enten mangel på bedring etter minst 2 mnd, eller progresjon etter 1 mnd med standard immunsupprimerende behandling inkludert kortikosteroider og cyklosporin” (19,20). Men det finnes som sagt flere enn denne, og dette er en viktig faktor som er forvirrende og som det bør tas tak i (52).

Andre faktorer som gjør det vanskelig å måle og sammenlikne responsen av ECP i de forskjellige publiserte studiene er: svær heterogen pasientgruppe (spesielt for kronisk GVHD), stor variasjon i tidsrommet fra sykdomsdebut og oppstart av ECP, forskjellige behandlingsprotokoller og tidsintervaller mellom hver ECP behandling og heterogenitet av samtidig immunsupprimerende behandling.

Den største fordel ECP har i forhold til andre immunsupprimerende behandlingsmåter, er at den er veltolerert av alle og nærmest fraværende for bivirkninger. Så langt er det ikke

rapportert om fatale forgiftninger i litteraturen (52). Det forekommer heller ikke økning av opportunistiske infeksjonssykdommer, noe som er svært vanlig ved for eksempel langvarig bruk av prednisolon (52).

Et interessant aspekt er bruken av ECP som GVHD profylakse. Miller *et al* (17) har brukt ECP, pentostatin og redusert total kroppsstråling som regime før allogen benmargstransplantasjon. Dette var assosiert med en lavere insidens av både alvorlig akutt- og kronisk GVHD enn forventet, da alle de 55 pasientene som var med i studien var høyrisiko pasienter (9 % akutt GVHD i forhold til 25-50 % som er normalt hos denne gruppen). Det ble heller ikke rapportert om høy insidens av infeksjonskomplikasjoner, miksede chimerismer eller sykdomsresidiv. (Dette er nemlig blitt rapportert i studier (71-73) der T-celler er blitt tatt vekk fra graftet, T-cell depletion, som viste like lav insidens av GVHD).

I Millers studie (17) er det ikke klart hvilken komponent som har ført til den lave insidensen av akutt GVHD. Men de setter frem en hypotese om at ECP modulerer funksjonen til vertens DC slik at de ikke stimulerer proliferasjonen av allogene eller autologe antigenstimulerte T-celler. Dette kan ha vært en medvirkende årsak til reduksjonen av akutt GVHD som de observerte.

ECP viser i flere studier virkning der annen behandling ikke når fram. Selv ved avansert sykdom muliggjorde ECP reduksjon av annen immunsuppresjon uten forverring av symptomene. Dette er med å styrke bruken av ECP som behandling ved kronisk GVHD.

Flere tidligere studier har hevdet en bedre effekt av ECP dersom den startes tidlig i forløpet av kronisk GVHD, for eksempel Child *et al* (58). De senere årene har det kommet studier som motbeviser dette og viser henholdsvis 50 % og 80 % respons hos kroniske GVHD pasienter som startet ECP senere enn 3 år etter sykdomsdebut (69,70). Seaton og medarbeidere (65) viste også god effekt ved høygradig GVHD der ECP ble startet ca 3 år etter allogen benmargstransplantasjon og 2 år etter oppstart av kronisk GVHD

Hvis man skulle trekke frem mulige negative trekk ved ECP, er et av dem at behandlingen er relativt tidkrevende. Hver behandling tar omtrent 3-4 timer, og en behandlingssekvens består av behandling to påfølgende dager. For kronisk GVHD er oftest intervallet mellom hver sekvens 14 dager de tre til fire første måneder, for så å øke til 4 ukers intervaller. Et akselerert regime har blitt brukt for å få raskt kontroll over sykdommen med administrert behandling ukentlig initialt, med senere 2-3 behandlinger hver 2-3 uke (58). Begrunnelsen for dette

regimet er empirisk basert på potensialet for et økt immunologisk stimuli, men det er ikke gjort studier som sammenlikner dette regimet med andre behandlingsregimer.

For akutt GVHD er det derimot opplegget noe annerledes: enten en enkelt dags behandling tre ganger i uka, eller to påfølgende dager en gang i uka (52). Etter omtrent 4 måneders behandling blir behandlingen evaluert, og den fortsetter enten uforandret, redusert til månedlige behandlinger eller den blir avsluttet, avhengig av respons. Pasientundersøkelse i forhold til respons inkluderer: skåring av hud, hud biopsi til histologi, lever funksjonstester, røntgen thorax og lunge funksjonstester. Disse undersøkelsene blir gjort ved oppstart av behandlingen og oftest med 3-måneders intervaller. GVHD manifestasjoner i hud kan bli skåret i mange forskjellige skåringssystemer (54, 57, 58, 64). Et eksempel på et slikt skåringssystem er (i) erytematøse og lichenoid utbrudd (målt i overflateareal som er affisert og graden av erytem: 0, ingen lesjoner; 1, erytem eller lichenoid lesjoner; 2, både erytem og lichenoid lesjoner); (ii) sclerodermatøse lesjoner (0, normal hud tykkelse; 1, fortykket; 2, fortykket og fiksert; 3, hidebound, umulig å klippe tak i) og (iii) slimhinne affeksjon (0, ikke til stede; 1 tilstede) (58).

Det er få sentra som tilbyr ECP, i Norge er det for eksempel kun St. Olavs Hospital i Trondheim. Dette medfører lange reiseavstander for mange pasienter. I tillegg er ECP en relativt kostbar behandling som trenger spesialutstyr og spesialopplært helsepersonell. Innkjøp av en Therakos UVAR XTS system koster 41 082 engelske pund, som tilsvarer omtrent 500 000 NOK dersom man regner med en kurs på ca 12 kr. UVA lampene må skiftes ut etter ca 150 timer og koster 1051 pund = ca 12 500 NOK. Hver behandlingssekvens (to behandlinger) koster: prosedyre materiale 1062 pund = ca 12 750 NOK og UVADEX (10 ml vial) 81,50 pund = ca 980 NOK, til sammen ca 13 730 NOK. I tillegg kommer sykepleiekostnadene, andre undersøkelser (blodprøver etc.) og overnatting dersom det er nødvendig (51).

Den praktiske gjennomføringen av en ECP - behandling foregår i tre trinn: leukoferese, fotoaktivering og reinfusjon. I Therakos UVAR XTS system, som er det mest brukte, blir fullblod fjernet fra pasienten, oftest fra en perifer vene, men også via sentrale vener, for eksempel fra et Hickman kateter. Under leukoferesen blir blodet sentrifugert for å separere de røde blodcellene (RBC) og plasma fra de hvite blodcellene (VBC). Omtrent 225 ml blod blir behandlet gjennom 3 sykluser eller 125 ml gjennom 6 sykluser, (lavere hematokrit eller mindre pasient). Buffy coaten utgjøres av de samlede VBC + litt plasma og RBC og det totale

volumet er omtrent 240 ml. Buffy coaten blir så blandet saltvann (saline) og 8-MOP (UVADEX; Therakos) blir tilsatt. Buffy coaten blir så kjørt gjennom en 1-millimeters tykk plastfilm mellom to fluoriserende UVA lamper slik at fotoaktiveringen kan forekomme. De røde blodcellene og plasma blir returnert til pasienten på slutten av hver syklus og buffy coaten blir returnert på slutten av den siste syklusen. 8-MOP kan også bli administrert oralt, men dette er forbundet med bivirkninger som kvalme, oppkast, diaré og risiko for å bli solbrent (51). Likedan skal de som får 8-MOP direkte i buffy coaten være forsiktige med å være ute i solen uten beskyttelse og solbriller de neste 24 timene etter ECP behandling. (kilde St. Olav Trondheim)

Når det gjelder ECP i kombinasjon med annen immunsupprimerende behandling, har de aller fleste (om ikke alle) pasientene som har fått ECP en eller annen immunsuppresjon i tillegg. De vanligste medikamentene er prednisolon, cyklosporin A, Tacrolimus (Prograf®) og mykofenolat mofetil (Cellcept®). Mange står på flere medikamenter samtidig uten at dette virker effektivt på sykdommen (refraktær sykdom) og flere har bivirkninger av dem. Dette viser at ECP kan brukes sammen med annen immunsuppresjon og det flotte er at de som har effekt av ECP kan redusere og i beste fall seponere helt annen immunsuppresjon under ECP behandlingen. Dette er absolutt en gevinst som bør komme i betraktning når man skal avgjøre om en pasient skal få ECP eller ikke.

KONKLUSJON

GVHD er fremdeles en av de viktigste årsakene til morbiditet og mortalitet etter allogen stamcelletransplantasjon selv om det har vært intensiv forskning på området for å finne fram til effektiv profylakse og behandling. Siden 1994 har ECP vært brukt i behandling av både akutt og kronisk GVHD med oppløftende resultater. Kliniske responsrater hos steroidrefraktære GVHD pasienter har vist å være over 60 og 50 % hos henholdsvis akutt og kronisk GVHD. Effekten synes særlig god ved manifestasjoner i hud og slimhinner, men det er også vist effekt ved affeksjon av lever, gastrointestinaltraktus, lunge og ledd. Noe av grunnen til at noen sentra er skeptiske, kan være at de studiene som hittil er publisert er kliniske case (retrospektive) studier som tar for seg relativt få pasienter. Men det er nå multinasjonale, kontrollerte og randomiserte studier underveis for både akutt og kronisk GVHD. I Norge utføres behandlingen kun ved St. Olavs Hospital i Trondheim, og tross i lite pasientmateriale har ECP også der vist effekt ved GVHD. Den immunologiske mekanismen

ved ECP er heller ikke fullstendig klarlagt ennå, og dette, sammen med den ikke helt klare patogenesen ved kronisk GVHD, kan gjøre at noen venter til alt er klarlagt.

Fordelen med ECP sammenliknet med annen immunsupprimerende behandling er de lave bivirkningene og at behandlingen ikke resulterer i en økt insidens av opportunistiske infeksjoner. De aller fleste studier viser at de som har effekt av ECP kan redusere og eventuelt seponere annen immunsupprimerende behandling uten at dette ikke resulterer i oppblomstring av GVHD symptomene. Når behandlingen i tillegg også da har effekt, skulle det være lite som hindret ECP å bli en del av konvensjonell behandling for GVHD.

LITTERATURLISTE

1. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in the chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 621-623.
2. Owsianowski M et al. Successful treatment of chronic graft-versus host disease with extracorporeal photopheresis. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 14: 845-8.
3. R Edelson, C Berger, F Gasparro, B Jegasothy, P Heald B Wintroub, E Vonderheid, R Knobler, K Wolff, G Plewig, and et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *The New England Journal of Medicine.* 1987; 316: 297-303.
4. Anita C Gilliam, M.D., Ph.D. Update on Graft versus Host Disease. Anita C Gilliam, M.D., Ph.D. *Dermatology Foundation.* 2004; 23: 251-257.
5. Martin Benesch and H. Joachim Deeg: Acute graft-versus-host disease. In: K Atkinson, R Champlin, J Ritz, W E Fibbe, P Ljungmann and M K Brenner (eds): *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation.* ISBN 0-521-82912-7, Cambridge University Press 2004, pp 1109-1132.
6. Billingham R E The biology of graft versus host reactions. *The Harvey Lectures.* 22-78. New York: Academic Press.
7. Sale G E, Shulman H M, Hackman R C. *Diagnostic Immunopathology, Second Edition.* Bone Marrow. 1995: 435-453.
8. Glucksberg T A, Storb V, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA – matched sibling donors. *Transplantation.* 1994; 18: 295-304.

9. Rowlings P A, Przepiorka D, Klein J P, et al. IBMTR severity index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *British Journal of Haematology*. 1997; 97: 855-864.
10. Martin P, Nash R, Sanders J, Leisenring W, Anasetti C, Deeg H J et al. Reproducibility in retrospective grading of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 21; 273-279.
11. Hess A D, Bright E C, Vogelsang G D, Jones R J et al. Specificity of effector T lymphocytes in autologous graft-versus-host disease: role of the major histocompatibility complex class II invariant chain peptide. *Blood*. 1997; 89: 2203-2209.
12. Ferrara L M, Reddy P. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Rev*. 2003, Dec; 17(4): 187-194.
13. Sullivan K M, Storb R, Buckner J et al. Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 1989; 320: 828-834.
14. Stephanie J Lee: Chronic graft-versus-host disease. In: K Atkinson, R Champlin, J Ritz, W E Fibbe, P Ljungmann and M K Brenner (eds): *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. ISBN 0-521-82912-7, Cambridge University Press 2004, pp 1133-1157.
15. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus H M, Fu, j, Uberti J P. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 28: 121-129.
16. Vogelsang Georgia B. Chronic graft versus host disease. *British Journal of Haematology*. 2004; 125: 435-454.
17. Miller K B, Roberts T F, Chan G, Schenkein D P, Lawrewnce D, Gorgun G, Relias V, Grodman H, Mahajan A and Foss F M. A novel reduces intensity regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation associated with a reduced incidence of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2004; 33: 881-889.
18. Vogelsang Georgia B. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001; 97: 1196-1201.
19. Parker P M , Chao N, Nademanee A et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1995; 86:3604-3609.
20. Browne E O, Weisdorf D J, DeFor T et al. Response to thalidomide in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2000; 26: 544-540.

21. Heshmati F. Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy. *Transfusion and Apheresis Science*. 2003; 29: 61-70
22. Fimiani M, Di Renzo M and Rubegni P. Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Dermatology*. 2004; 150: 1055-1060.
23. Girardi M, Schechner J, Glusac E et al. Transimmunization and the evolution of extracorporeal photochemotherapy. *Transfusion and Apheresis Science*. 2002; 26: 181-190.
24. Berger C L, Xu A L, Hanlon D et al. Induction of tumor – loaded dendritic cells. *International Journal of Cancer*. 2001; 91: 438-447.
25. Peritt D. Potential Mechanisms of Photopheresis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006; 12: 7-12.
26. Lim H W, Edelson R L. Photopheresis for the treatment of cutaneous T –cell lymphoma.
27. Spisek R, Gasova Z, Bartunkova J. Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Transfusion* 2006; 46: 55-65.
28. Gasparro F P, Dall’Amico R, Goldminz D et al. Molecular aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale Journal of Biological Medicine*. 1989; 62: 579-593.
29. Greinix H T, Volc-Plazer B, Knobler R M. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute graft-versus-host disease. *Leukemia and Lymphoma*. 2000; 36: 425-434.
30. Marks D I, Fox R M, Mechanism of photochemotherapy –induced apoptotic cell death in lymphoid cells. *Biochemistry of Cell Biology*. 1991; 69: 754-760.
31. Yoo E K, Rook A H, Elenitsas R et al. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T –cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1996; 107: 235-242.
32. Tambur A R, Ortegel J W, Morales A et al. Extracorporeal Photopheresis induces lymphocyte but not monocyte apoptosis. *Transplant Proc*. 2000; 32: 747-748.
33. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science*. 1995; 265: 1445-1449..
34. Di Renzo M, Rubegni P, Sbrano P et al. ECP –treated lymphocytes of chronic graft-versus-host disease patients undergo apoptosis which involves both the Fas/FasL system and the BCL-2 protein family. *Archives of Dermatology Res*. 2003; 295: 175-182.

35. Guernonprez P, Valladeau J, Zitvogel L et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annual Review of Immunology*. 2002; 20: 621-667.
36. Pasare C, Medzhitov R. Toll –like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Microbes and infection*. 2004; 6: 1382-1387.
37. Janeway C A jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology*. 2002; 20: 197-216.
38. Sauter B, Albert M L, Francisco L et al. Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells (see comments). *The Journal of experimental medicine*. 2000; 191: 423-434.
39. Corinti S, Albanesi C, Ia Sala A, et al. Regulatory activity of autocrine IL-10 on dendritic cell functions. *Journal of immunology*. 2001; 166: 4312-4318.
40. Bellinghausen I, Brand U, Steinbrink K et al. Inhibition of human allergic T-cell responses by IL-10 treated dendritic cells: differences from hydrocortisone treated dendritic cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001; 108: 242-249.
41. Muller G, Muller A, Tuting T et al. Interleukin -10-treated dendritic cells modulate immune responses of naïve and sensitised T cells in vivo. *Journal of investigative Dermatology*. 2002; 119: 835-841.
42. Steinbrink K, Graulich E, Kubsh S, Knop J Enk A H. 2002. CD4(+) and CD8(+) anergic T cells induced by interleukin-10-treated human dendritic cells display antigen-specific suppressor activity. *Blood*. 2002; 99(7): 2468-2476
43. Cracium L I, Stordeur P, Schandane L et al. Increased production of interleukin-10 and interleukin -1 receptor antagonist after extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2002; 74: 995-1000.
44. Dinarallo C A. Interleukin 1, interleukin 1 receptor, and interleukin 1 receptor antagonist. *International Review of Immunology*. 1998; 16: 457-499.
45. Mahnke K, Schmitt E, Bonifaz L et al. Immature, but not inactive: the tolerogenic function of immature dendritic cells. *Immunology and Cell Biology*. 2002; 80: 477-483.
46. Bladon J, Taylor P C. Lymphocytes treated by extracorporeal Photopheresis can down-regulate cytokine production in untreated monocytes. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*. 2005; 21: 293-302.
47. Gorgun G, Miller K B, Foss F M. immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2002; 100: 941-947.

48. Liu Y J, Kanzler H, Soumelis V, Gilliet M. Dendritic cell lineage, plasticity and cross-regulation. *Nature Immunology*. 2001; 2: 585-589.
49. Yamashita K, Choi U, Woltz P C et al. Severe chronic graft-versus-host disease is characterized by a preponderance of CD4+ effector memory cells relative to central memory cells. *Blood* 2004; 5: 5.
50. Yamashita K, Horwitz M E, Kwatema A, Nomicos E, Castro K, Sokolic R, Foster S F, Garofalo M, Choi U, Ryberd M, brow, M R, Leitman S F, Wayne A S, Fowler D H, Bishop M R, Childs R W, Barret A J, Pavletic S Z, Malech H L. Unique Abnormalities of CD4+ and CD8+ Central Memory Cells Associated with Chronic Graft-versus-Host Disease Improve after Extracorporeal Photopheresis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006; 12: 22-30.
51. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russel-Jones R. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006; 154: 7-20.
52. Kanold J, Messina C, Halle P, Locatelli F, Lanino E, Cesaro S, Demèocq F. Update on extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease treatment. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:S69-S71
53. Rosetti F, Dall'Amico R, Crovetto G, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 18(suppl 2) 175-181.
54. Dall'Amico R, Rosetti F, Zulian F, et al. Photopheresis in paediatric patient with drug-resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 1997;97: 848-854.
55. Smith EP, Sniecinsky I, Dagsis AC, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1998;4:27-37.
56. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, et al. Successful use of photoimmunotherapy for treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1999; 92: 3098-3104.
57. Dippel E, Goerdt S, Orfanos CE. Long-term extracorporeal photoimmunotherapy for treatment of chronic cutaneous graft-versus-host disease: observations in four patients. *Dermatology*. 1999; 198: 370-374.

58. Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 881-887.
59. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion.* 2001; 41:1299-1305.
60. Besnier DP, Chabannes D, Mahe B, et al. Treatment of graft-versus-host disease by extracorporeal photochemotherapy: a pilot study. *Transplantation.* 1997; 64: 49-54.
61. Rossetti F, Zulian F, Dall'Amico R, Messina C, Montini G, Zacchello F. Extracorporeal photochemotherapy as a single therapy for extensive, cutaneous, chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 1995; 59:149-151.
62. Konstantinow A, Balda B-R, Starz H, Gnekow A, Heidemann P, Chronic graft-versus-host disease; successful treatment with extracorporeal photochemotherapy: a follow up (letter). *Br J Dermatol.* 1996; 135: 1007-1008.
63. Alcindor T, Gorgun G, Miller BK. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2001; 98:1622-1625.
64. Schooneman F, Claise C. Treatment of graft versus host disease (GVHD) by photopheresis? *Transfus Sci* 1996; 17: 527-536.
65. Seaton E D, Szydlo R M, Kanfer E, Apperley J F, Russel-Jones R. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood.* 2003; 102:1217-1223.
66. Rubigni P, Cussia A, Sbano P, Cevenini G, Cargagni M R, D'Ascenso G, De Aloe G, Guidi S, Guglielmetti P, Marotta G, Lauria F, Bosi A, Fimiani M. Role of extracorporeal photochemotherapy in patients with refractory chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology.* 2005; 130: 271-275.
67. Couriel D, Hosing C, Saliba R, Shpall E J, Andelini P, Popat U, Donato M, Champlin R. Extracorporeal Photopheresis for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease: Does it work? *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2006; 12: 37-40.
68. Messina C, Locatelli F, Lanino E et al. Extracorporeal photochemotherapy for pediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology.* 2003; 122:118-127.
69. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, Chan G, Stiffler K, Miller KB. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory

or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors, *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1187-1193.

70. Apisarnthanarax N, Donato M, Korbaling M et al. Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 459-465.
71. Kottaridic P D, Milligan D W, Chopra R et al. In vivo CAMPATH-IH prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2000; 96: 2419-2424.
72. Michallet M, Bilger K, Garban F et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimen: impact of pretransplantation and posttransplantation factors and outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19: 3340-3349.
73. Chen F, Maldonado M A, Madaio M et al. The role of host (endogenous) T cells in chronic graft-versus-host autoimmune disease. *Journal of Immunology*. 1998; 161: 5880-5885.

